

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 10101672
PUBLICATION DATE : 21-04-98

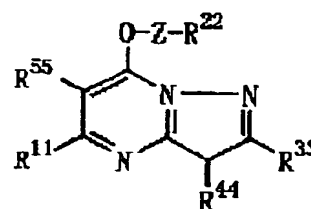
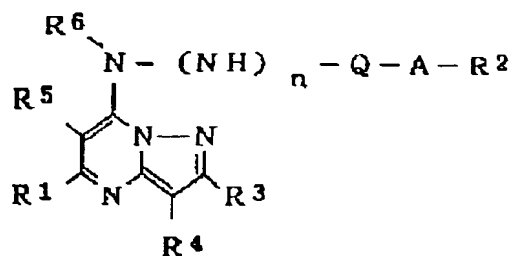
APPLICATION DATE : 04-08-97
APPLICATION NUMBER : 09208772

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
INC;

INVENTOR : YASUDA TSUNEO;

INT.CL. : C07D487/04 A61K 31/505 A61K 31/505
A61K 31/505

TITLE : ADENOSINE ENHANCER



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare an adenosine enhancer utilizable as a preventing and curing agent for cardiac infarction or cerebral infarction or a preventing agent for angina pectoris by containing a pyrazolo[1,5-a] pyrimidine derivative as an active component together with a carrier.

SOLUTION: This enhancer is obtained by containing at least one kind selected from a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivative expressed by the formula I [R^1 is H, a (substituted) lower alkyl, a (substituted) phenyl, etc.; R^2 is naphthyl, a cycloalkyl, furyl, etc.; R^3 is H, phenyl or a lower alkyl; R^4 is H, a lower alkyl, a (substituted) phenyl, etc.; R^5 is H or a lower alkyl; R^6 is H, a lower alkyl, etc.; Q is a carbonyl or sulfonyl; A is a single bond, a lower alkylene, etc.; (n) is 0 or 1] and the one expressed by the formula II (R^{11} is a lower alkyl; R^{22} is a lower alkoxy-substituted phenyl; R^{33} , R^{44} and R^{55} are each H; Z is a lower alkylene) as an active component together with a non-toxic carrier.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-101672

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 487/04	1 4 2	C 0 7 D 487/04	1 4 2
A 6 1 K 31/505	ABN	A 6 1 K 31/505	ABN
	ABS		ABS
	AED		AED

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 22 頁)

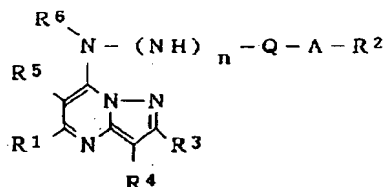
(21) 出願番号	特願平9-208772	(71) 出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22) 出願日	平成9年(1997) 8月4日	(72) 発明者	守時 英喜 徳島県徳島市北矢三町4丁目8-7-8
(31) 優先権主張番号	特願平8-207171	(72) 発明者	岩本 武史 徳島県小松島市田浦町近里83-1 ケント パレス徳島南606号
(32) 優先日	平8(1996) 8月6日	(72) 発明者	安田 恒雄 徳島県鳴門市撫養町弁財天宇ハマ43
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 三枝 英二 (外10名)

(54) 【発明の名称】 アデノシン増強剤

(57) 【要約】

【課題】 心筋梗塞や脳梗塞の予防及び治療に有効なアデノシン増強剤を提供。

【解決手段】 例えば、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン等の、一般式【化1】

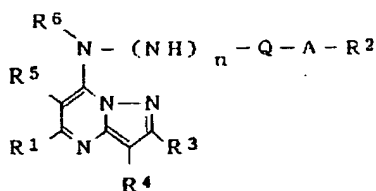


で表わされるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体を有効成分とするアデノシン増強剤。

【特許請求の範囲】

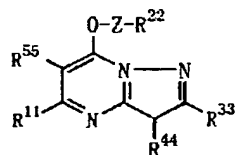
【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、R¹ は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はヒドロキシ基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、R² はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることのあるビリジル基、ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及び低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、R³ は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、R⁴ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基又はハロゲン原子を、R⁵ は水素原子又は低級アルキル基を、R⁶ は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示し、またR¹ 及びR⁵ は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基を、Aは単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ示し、nは0又は1を示す。〕で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体及び一般式

【化2】



〔式中、R¹¹ は低級アルキル基を、R²² は置換基として低級アルコキシ基の1～3個を有するフェニル基を、R³³、R⁴⁴ 及びR⁵⁵ はそれぞれ水素原子を、Zは低級アルキレン基を示す。〕で表わされるピラゾロ〔1, 5-

a〕ピリミジン誘導体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として、その有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とするアデノシン増強剤。

【請求項2】 有効成分が、請求項1に記載の一般式(2)の化合物、及びR⁴、R⁵ 及びR⁶ が水素原子、Qがカルボニル基、Aが単結合及びnが0である請求項1に記載の一般式(1)の化合物から選ばれる請求項1に記載のアデノシン増強剤。

【請求項3】 有効成分が、R² が置換基として低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である請求項1に記載の一般式(1)の化合物、及びR² が置換基として低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である請求項1に記載の一般式(2)の化合物から選ばれる請求項2に記載のアデノシン増強剤。

【請求項4】 有効成分が、R¹ がn-プロピル基又はn-ブチル基である請求項1に記載の一般式(1)の化合物、及びR¹¹ がn-ブチルである請求項1に記載の一般式(2)の化合物から選ばれる請求項3に記載のアデノシン増強剤。

【請求項5】 有効成分が、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-プロピル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-ブチル-2-メチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、及び5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルオキシ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンから選ばれる請求項4に記載のアデノシン増強剤。

【請求項6】 有効成分が、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンである請求項5に記載のアデノシン増強剤。

【請求項7】 請求項1に記載の一般式(1)及び一般式(2)で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の少なくとも1種の有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とする心筋梗塞及び／又は脳梗塞の予防及び治療剤。

【請求項8】 請求項1に記載の一般式(1)及び一般式(2)で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の少なくとも1種の有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とする狭心症予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は新規なアデノシン増強剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 加齢に伴い増加する疾患として、心筋梗塞や脳梗塞等が知られている。之等の疾患は、血管の閉塞や狭窄によって組織が虚血状態となることに起因する

といわれるが、一般に、組織、特に心臓が虚血状態に陥ると、血流圧の低下に伴われて微小血管が拡張し、一定の血流量を維持しようとする自己調節能が働く。しかし、この自己調節能には、アデノシンがその調節因子として重要な役割をもつことが解明されている〔J.Physiol., 204, 317 (1963)〕。

【0003】即ち、虚血心筋においては、エネルギー源であるATP（アデノシン三リン酸）よりアデノシンが産生し、このアデノシンが細動脈を拡張するというメカニズムによっている。

【0004】また、アデノシンには、上記細動脈拡張作用に加えて、血管新生作用や血小板凝集抑制作用も示すことが知られており、虚血心筋の保護や再灌流障害軽減の役割も果たしている。

【0005】しかして、再生したアデノシンは、赤血球や心筋細胞に取り込まれて、また酵素による分解を受けて、急速に消滅するが、これを抑制して組織間隙のアデノシン濃度を維持する薬剤、所謂アデノシン増強剤が、最近開発された。その代表的なものとしては、例えばジビリダモールやジラゼアがあり、之等は亜硝酸剤、カルシウム拮抗剤等の補助薬として用いられ、狭心発作の予防薬としての使用が検討されたりしている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記公知のアデノシン増強作用を有する化合物とは、構造的に関連がなく、しかも之等化合物にみられる副作用を殆ど有しない新しいアデノシン増強作用を有する物質及びこれを利用したアデノシン増強剤を提供することにある。

【0007】本発明者らの研究グループは、かねてより医薬製剤有効成分化合物の開発を目的として種々の化合物の合成及びその有する薬理作用の研究、解明等を行ってきたが、その過程で、先に、強力な鎮痛作用を有する一連のピラゾロピリミジン誘導体の合成に成功し、之等の化合物に係わる発明を特許出願した（WO95/35298号及びWO97/11946号）。

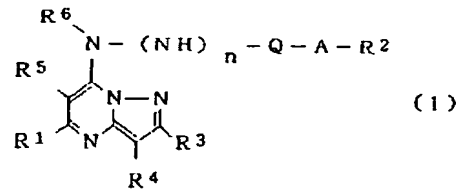
【0008】引き続き研究において、本発明者らは、上記一連の化合物が、その鎮痛作用とは別個に、しかも該作用とは無関係に、アデノシン増強作用を有し、しかも之等は副作用が顕著に軽減されることを新たに見出し、ここに本発明を完成するに至った。

【0009】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明によれば下記一般式（1）及び一般式（2）で表わされるピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン誘導体から選ばれる少なくとも1種を有効成分とするアデノシン増強剤が提供される。

【0010】

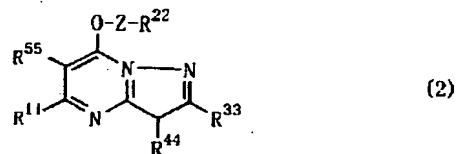
【化3】



【0011】上記一般式（1）中、 R^1 は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はヒドロキシ基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 R^2 はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることのあるビリジル基、ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及び低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 R^3 は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、 R^4 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基又はハロゲン原子を、 R^5 は水素原子又は低級アルキル基を、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示し、また R^1 及び R^5 は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基を、Aは単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ示し、nは0又は1を示す。

【0012】

【化4】



【0013】上記一般式（2）中、 R^{11} は低級アルキル基を、 R^{22} は置換基として低級アルコキシ基の1～3個を有するフェニル基を、 R^{33} 、 R^{44} 及び R^{55} はそれぞれ水素原子を、Zは低級アルキレン基を示す。

【0014】上記一般式（1）及び一般式（2）で表わされる各誘導体は、いずれも優れたアデノシン増強作用

を示し、しかも従来のこの種アデノシン増強作用を有する物質にありがちな、悪心、頭痛、めまい、熱感等の副作用を殆ど示さない点において特徴づけられる。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明アデノシン増強剤の有効成分を表わす一般式(1)中の各基としては、例えば次の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0016】シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

【0017】低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0018】低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等を例示できる。

【0019】ハロゲン原子には、弗素、塩素、臭素及び沃素原子が包含される。

【0020】ハロゲン置換低級アルキル基としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

【0021】ハロゲン置換低級アルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ノナフルオロブトキシ、ウンデカフルオロペンチルオキシ、トリデカフルオロヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0022】低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

【0023】ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基としては、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチル、ジプロポキシホスホリルメチル、ジイソプロポキシホスホリルメチル、ジペンチルオキシホスホリルメチル、ジヘキシルオキシホスホリルメチル、2-(ジメトキシホスホリル)エチル、2-(ジエトキシホスホリル)エチル、3-(ジエトキシホスホリル)プロピル基等を例示できる。

【0024】ナフチル基には、1-ナフチル、2-ナフチル基が包含される。

【0025】低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等を例示できる。

【0026】低級アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン基等を例示できる。

【0027】ハロゲン原子で置換されることのあるビリジル基としては、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、6-クロロ-2-ビリジル、5-クロロ-2-ビリジル、4-クロロ-2-ビリジル、3-クロロ-2-ビリジル、6-クロロ-3-ビリジル、5-クロロ-3-ビリジル、4-クロロ-3-ビリジル、2-クロロ-3-ビリジル、2-クロロ-4-ビリジル、3-クロロ-4-ビリジル、6-フルオロ-3-ビリジル、6-ブロモ-3-ビリジル、6-ヨード-3-ビリジル基等を例示できる。

【0028】ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基としては、フェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-ブロモフェノキシ、4-ヨードフェノキシ基等を例示できる。

【0029】チエニル基には、2-チエニル及び3-チエニル基が包含され、またフリル基には、2-フリル及び3-フリル基が包含される。

【0030】低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル基等を例示できる。

【0031】フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

【0032】フェニル低級アルコキシ基としては、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0033】低級アルカノイルオキシ基としては、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ヒバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ基等を例示できる。

【0034】置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はヒドロキシ基を有することのある低級アルキル基としては、上記無置換の低級アルキル基に加えて、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、1-(2-チエニル)エチル、1-(3-チエニル)エチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチル、3-(2-チエニル)プロピル、4-(2-チエニル)ブチル、5-(2-チエニル)ペンチル、6-(2-チエニル)ヘキシル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル

ル、ヘキシロキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、4-メトキシブチル、5-メトキシペンチル、6-メトキシヘキシル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシヘキシル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、ブチルチオメチル、ペンチルチオメチル、ヘキシルチオメチル、2-メチルチオエチル、3-メチルチオプロピル、4-メチルチオブチル、5-メチルチオペンチル、6-メチルチオヘキシル、ホルミル、ホルミルメチル、アセチル、2-ホルミルエチル、2-オキシプロピル、プロピオニル、3-ホルミルプロピル、3-オキシブチル、2-オキシブチル、ブチリル、4-ホルミルブチル、4-オキシペンチル、3-オキシペンチル、2-オキシペンチル、バレリル、5-ホルミルペンチル、5-オキシヘキシル、4-オキシヘキシル、3-オキシヘキシル、2-オキシヘキシル、ヘキサノイル、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル基等を例示できる。

【0035】置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基としては、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシロキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブromoフェニル、3-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、4-ヨードフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロエチルフェニル、4-ヘptaフルオロプロピルフェニル、4-ノナフルオロブチルフェニル、4-ウンデカフルオロペンチルフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、4-プロポキシカルボニルフェニル、4-ブトキシカルボニルフェニル、4-ペンチルオキシカルボニルフェニル、4-ヘキシロキシカルボニルフェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、3-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジイソプロポキシホスホリルメチル)フェニル、3, 5-ジメトキシ-4-エトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-プロポキシフェニル、4-ブトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ペンチルオキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヘキシロキシフェニル、2, 3-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、

コキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及び低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基としては、次の各基を例示できる。

【0037】即ち、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシロキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2, 3, 4-トリメトキシフェニル、2, 3, 5-トリメトキシフェニル、2, 3, 6-トリメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブromoフェニル、3-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、4-ヨードフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロエチルフェニル、4-ヘptaフルオロプロピルフェニル、4-ノナフルオロブチルフェニル、4-ウンデカフルオロペンチルフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、4-プロポキシカルボニルフェニル、4-ブトキシカルボニルフェニル、4-ペンチルオキシカルボニルフェニル、4-ヘキシロキシカルボニルフェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、3-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジイソプロポキシホスホリルメチル)フェニル、3, 5-ジメトキシ-4-エトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-プロポキシフェニル、4-ブトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ペンチルオキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヘキシロキシフェニル、2, 3-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、

【0036】置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、フェニル低級アル

ル)フェニル、2, 6-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、3, 5-ジエトキシ-4-ヒドロキシフェニル、3, 5-ジプロポキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジエトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル、4-アセトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-プロピオニルオキシフェニル、2-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル、4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル、4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル、3, 5-ジクロロ-4-エトキシフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、4-ペンタフルオロエトキシフェニル、4-ヘptaフルオロプロポキシフェニル、4-ノナフルオロブトキシフェニル、4-ウンデカフルオロベンチルオキシフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルオキシフェニル、3, 5-ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル、3, 4, 5-トリス(トリフルオロメトキシ)フェニル基等を例示できる。

【0038】置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基としては、フェニル、4-(フェニルチオ)フェニル、3-(フェニルチオ)フェニル、2-(フェニルチオ)フェニル基等を例示できる。

【0039】置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~3個を有するベンゾイル基としては、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、2-ブromoベンゾイル、2-ヨードベンゾイル、2, 4-ジクロロベンゾイル、3, 4-ジクロロベンゾイル、2, 5-ジクロロベンゾイル、2, 6-ジクロロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル、3, 4, 5-トリス(トリフルオロメチル)ベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、3-メトキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2, 3-ジメトキシベンゾイル、2, 4-ジメトキシベンゾイル、3, 5-ジメトキシベンゾイル、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル、2-エトキシベンゾイル、2-プロポキシベンゾイル、2-ブトキシベンゾイル、2-ペンチルオキシベンゾイル、2-ヘキシルオキシベンゾイル基等を例示できる。

【0040】本発明アデノシン増強剤の有効成分を表わす一般式(2)中の各基としては、例えば次の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0041】低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、エチリデン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等を例示できる。

【0042】置換基として低級アルコキシ基の1~3個を有するフェニル基としては、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、4-エトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル基等を例示できる。

【0043】一般式(1)及び(2)で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体は、アデノシン増強剤として、例えば心筋梗塞や脳梗塞の治療及び予防に有用である。しかも該誘導体は、従来のアデノシン増強剤にありがちな副作用はなく、幻覚や錯乱等をもたしたり、耽溺性や習慣性を起こしたりする虞もない。

【0044】上記アデノシン増強剤有効成分として好ましいピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体としては、一般式(2)の化合物、及び R^4 、 R^5 及び R^6 が水素原子、Qがカルボニル基、Aが単結合及びnが0である一般式(1)の化合物を例示することができる。

【0045】之等好ましいピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の内でも特に(a) R^2 が置換基として低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である一般式(1)の化合物、及び R^{22} が置換基として低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である一般式(2)の化合物はより好適であり、その内でも、 R^1 がn-プロピル基又はn-ブチル基である一般式(1)の化合物、及び R^{11} がn-ブチルである一般式(2)の化合物は特に好適である。

【0046】最も好ましいピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の具体例としては、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-プロピル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-ブチル-2-メチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、及び5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルオキシ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを例示するこ

とができ、その内でも5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンは最適である。

【0047】一般式(1)で表わされる本発明有効成分化合物は、各種の方法により製造することができ、その具体例としては、例えば前記W095/35298号公報に記載の方法を例示することができる。

【0048】代表的には、適当なカルボン酸エステルと3-アミノピラゾール類とを縮合反応させて7-ヒドロキシピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン類を得、次いでこれをハロゲン化して7-ハロゲノピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン類とし、更にこれをアンモニア水又はヒドラジンで処理して7-アミノ体に変換し、これにハロゲン化物を反応させることにより、本発明有効成分化合物を得ることができる。

【0049】一般式(2)で表わされる本発明有効成分化合物もまた、各種の方法により製造することができる。その具体例としては、例えば前記W097/11946号公報に記載の方法を例示することができる。

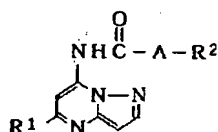
【0050】代表的には、上記一般式(1)の化合物と同様にして、7-ハロゲノピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン類を得、これに適当なアルコール誘導体を反応させることにより、一般式(2)で表わされる本発明有効成分化合物を得ることができる。

【0051】かくして、得られる本発明アデノシン増強剤の有効成分化合物の具体例としては、下記第1表～第6表に実施例1～136として示す各化合物を例示することができる。

【0052】

【表1】

第 1 表

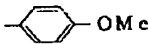

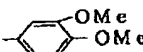
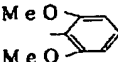
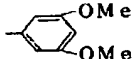
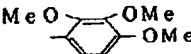
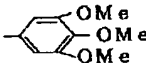
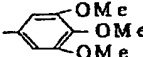

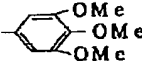
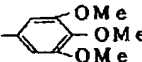



Me:メチル基、Et:エチル基、nPr:n-プロピル基、
nBu:n-ブチル基、nPe:n-ペンチル基、Ph:フェニル基

実施 例No	R1	R2	A	融 点 (℃) (再結晶溶媒)
1	nBu		単 結 合	127~129 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
2	nBu	Ph	単 結 合	83~85 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
3	nBu		単 結 合	102~104 (n-ヘキサン)
4	nBu		単 結 合	94~95 (n-ヘキサン)
5	nBu		単 結 合	83~84 (n-ヘキサン)
6	nBu		単 結 合	¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.97(3H, t, J=7.3), 1.37(9H, s), 1.4-1.5(2H, m), 1.7-1.9(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.8), 6.57(1H, d, J=2.3), 7.58(1H, d, J=8.7), 7.77(1H, s), 7.97(1H, d, J=8.7), 8.03(1H, d, J=2.3), 10.0(1H, brs)
7	nBu		単 結 合	82~84 (n-ヘキサン)
8	nBu		単 結 合	49~51 (n-ヘキサン)

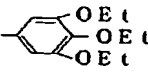
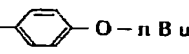


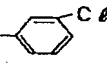
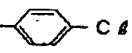
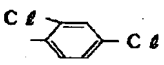
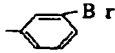
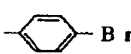
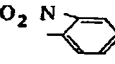
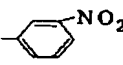
【0053】

【表2】

実施 例No	R ¹	R ²	A	融 点 (°C) (再結晶溶解)
9	n Bu		単 結 合	108~109 (n-ヘキサン)
10	n Bu		単 結 合	129~132 (n-ヘキサン)
11	n Bu		単 結 合	143~144 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
12	n Bu		単 結 合	101~103 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
13	n Bu		単 結 合	92~94 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
14	n Bu		単 結 合	115~117 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
15	Et		単 結 合	141~143 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
16	n Pr		単 結 合	119~121 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
17			単 結 合	198~201 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
18	n Pe		単 結 合	116~118 (n-ヘキサン)
19	Ph		単 結 合	185~187 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【表3】

第 1 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	A	融 点 (℃) (再結晶溶媒)
20	nBu		単 結 合	100~102 (ジエチル-ベンゼン-ヘキサン)
21	nBu		単 結 合	87~90 (n-ヘキサン)
22	nBu		単 結 合	99~100 (n-ヘキサン)
23	nBu		単 結 合	107~109 (ジエチル-ベンゼン)
24	nBu		単 結 合	81~82 (n-ヘキサン)
25	nBu		単 結 合	92~94 (ジエチル-ベンゼン)
26	nBu		単 結 合	97~99 (n-ヘキサン)
27	nBu		単 結 合	93~95 (n-ヘキサン)
28	nBu		単 結 合	97~99 (n-ヘキサン)
29	nBu		単 結 合	133~135 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
30	nBu		単 結 合	143~145 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0055】

【表4】

第 1 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	A	融 点 (℃) (再結晶溶媒)
31	Et		単 結 合	125~127 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
32	nBu		単 結 合	84~87 (n-ヘキサン)
33	nBu		単 結 合	95~97 (n-ヘキサン)
34	nBu		単 結 合	122~123 (n-ヘキサン)
35	nBu		単 結 合	139~141 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
36	nBu		単 結 合	119~121 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
37	nBu		単 結 合	57~60 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
38	nBu		単 結 合	82~84 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
39	nBu		単 結 合	103~105 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
40	nBu		単 結 合	92~93 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
41	nBu	Ph	-CH ₂ -	80~82 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

【0056】

【表5】

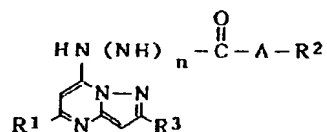
第 1 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	A	融 点 (℃) (再結晶溶媒)
42	nBu		-CH ₂ -	73~75 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
43	nBu	Ph	-C ₂ H ₄ -	¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.95(3H,t,J=7.3), 1.3-1.5 (2H,m), 1.7-1.8(2H,m), 2.80 (2H,t,J=7.8), 2.88(2H,t,J=7.5), 3.09(2H,t,J=7.5), 6.53 (1H,d,J=2.2), 7.2-7.3(5H,m), 7.60(1H,s), 7.95(1H,d,J=2.2), 9.23(1H,brs)
44	nBu	PhO-	-CH ₂ -	108~109 (n-ヘキサン)
45	nBu		-CH ₂ -	140~142 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
46	nBu		-CH-CH-	134~137 (酢酸エチル-n-ヘキサン)











【0057】

【表6】

第 2 表



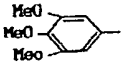
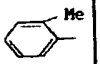
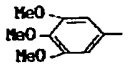
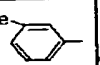
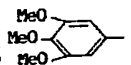
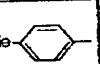
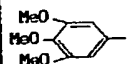
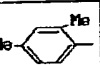
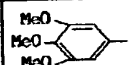
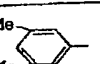
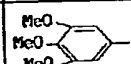
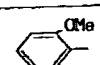
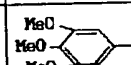

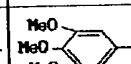
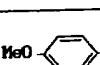
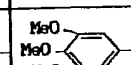
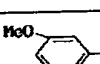
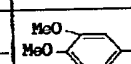
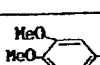
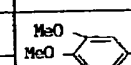
Me:メチル基、Et:エチル基、nPr:n-プロピル基、
 nBu:n-ブチル基、tBu:t-ブチル基、nPe:n-ペンチル基、
 Ph:フェニル基、Ac:アセチル基

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
47	nBu		H	単 結 合	0	¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.95(3H,t,J=7.4), 1.2-2.1 (14H,m), 2.4-2.6(1H,m), 2.81 (2H,t,J=7.8), 6.54(1H,d,J=2.2), 7.62(1H,s), 8.00(1H,d, J=2.2), 9.29(1H,brs)
48	nBu		H	単 結 合	0	141~142 (エタノール-n-ヘキサン)
49			H	単 結 合	0	209~211 (塩化メチレン-酢酸エチル)
50			H	単 結 合	0	206~208 (塩化メチレン-酢酸エチル)
51	nBu		H	単 結 合	0	136~137 (エタノール-n-ヘキサン)
52	Me		H	単 結 合	0	173~175 (エタノール-n-ヘキサン)
53	nBu		Me	単 結 合	0	127~129 (エタノール-n-ヘキサン)
54	CH ₂ -CH-C ₂ H ₅		H	単 結 合	0	104~106 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0058】

【表7】


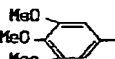

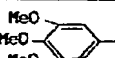

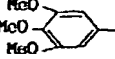

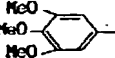

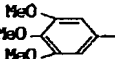

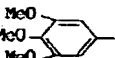

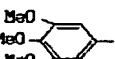
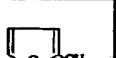
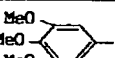
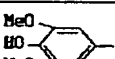

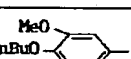
第 2 表 (続 き)

実施 例No.	R1		R3	A	n	融 点 (°C) (再結品溶媒)
55	Et-O-CH_2-		H	単 結 合	0	138~140 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
56			H	単 結 合	0	163~165 (クロロホルム-酢酸エチル)
57			H	単 結 合	0	166~168 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
58			H	単 結 合	0	193~195 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
59			H	単 結 合	0	174~176 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
60			H	単 結 合	0	203~205 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
61			H	単 結 合	0	175~177 (塩化メチレン-酢酸エチル)
62			H	単 結 合	0	192~194 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
63			H	単 結 合	0	181~183 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
64			H	単 結 合	0	224~226 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
65			H	単 結 合	0	214~216 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)

【0059】

【表8】

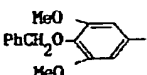
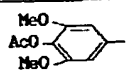
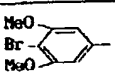
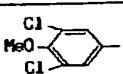
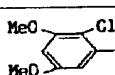






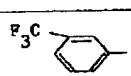
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (℃) (再結晶溶媒)
66			H	単 結 合	0	190~192 (塩化メチレン-ジエチル-ether)
67			H	単 結 合	0	222~224 (クロロホルム-酢酸エチル)
68			H	単 結 合	0	193~195 (クロロホルム-酢酸エチル)
69			H	単 結 合	0	189~191 (塩化メチレン-ジエチル-ether)
70			H	単 結 合	0	174~176 (塩化メチレン-酢酸エチル)
71			H	単 結 合	0	191~193 (塩化メチレン-ジエチル-ether)
72			H	単 結 合	0	198~200 (塩化メチレン-酢酸エチル)
73			H	単 結 合	0	157~159 (酢酸エチル)
74	n Bu		H	単 結 合	0	159~161 (エタノール-n-ヘキサン)
75	n Bu		H	単 結 合	0	79~81 (ジエチル-ether-n-ヘキサン)
76	n Bu		H	単 結 合	0	98~100 (n-ヘキサン)

【0060】

【表9】

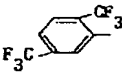
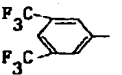




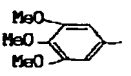
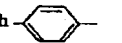
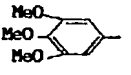
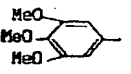

第 2 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	Λ	n	融 点 (℃) (再結晶溶媒)
77	nBu		H	単 結 合	0	82~85 (エタノール-n-ヘキサン)
78	nBu		H	単 結 合	0	158~160 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
79	nBu		H	単 結 合	0	182~184 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
80	nBu		H	単 結 合	0	132~135 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
81	nBu		H	単 結 合	0	111~113 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
82	Me		H	単 結 合	0	154~155 (エタノール-n-ヘキサン)
83	nPr		H	単 結 合	0	139~141 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
84			H	単 結 合	0	102~104 (n-ヘキサン)
85	nPe		H	単 結 合	0	93~95 (n-ヘキサン)
86	Ph		H	単 結 合	0	143~145 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
87	nBu		H	単 結 合	0	46~48 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0061】

【表10】


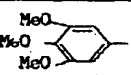
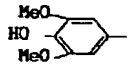
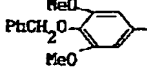
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
88	n Bu		H	単 結 合	0	108~110 (n-ヘキサン)
89	n Bu		H	単 結 合	0	92.5~94.5 (n-ヘキサン)
90	n Bu		H	単 結 合	0	106~108 (n-ヘキサン)
91	n Bu		H	単 結 合	0	123~125 (エタノール-n-ヘキサン)
92	n Bu		H	単 結 合	0	123~125 (ジエチル- <i>n</i> -ヘキサン)
93	n Bu		H	単 結 合	0	139~140 (エタノール-n-ヘキサン)
94	n Bu		H	CH ₂	0	121~123 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
95	n Bu		H	CH-CH	0	194~196 (エタノール-n-ヘキサン)
96	n Bu		H	単 結 合	1	222 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)
97	Ph		H	単 結 合	1	250 (分解) (メタノール-n-ヘキサン)
98	n Bu		H	単 結 合	1	247 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)

【0062】

【表11】

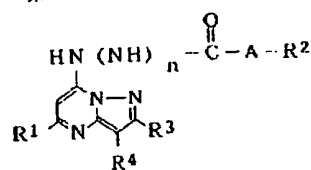
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
99	Ph		H	単 結 合	1	263 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)
100	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-$		H	単 結 合	0	128~130 (塩化メチレン-n-ヘキサン)
101	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-$		H	単 結 合	0	153~155 (エタノール-n-ヘキサン)
102	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-$		H	単 結 合	0	127~129 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0063】

【表12】

第 3 表



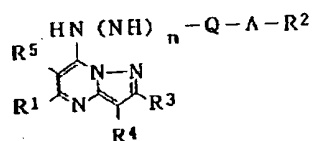
Me:メチル基、nBu:n-ブチル基、

実施例No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	n	融点 (°C) (再結晶溶媒)
103	nBu		Me	Cl	単結合	0	106~108 (エタノール-n-ヘキサン)
104	nBu		H	Cl	単結合	0	142~143 (エタノール-n-ヘキサン)
105	nBu		H	Br	単結合	0	146~148 (エタノール-n-ヘキサン)
106	nBu		H	Cl	単結合	0	133~135 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

【0064】

【表13】

第 4 表



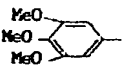
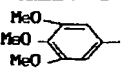
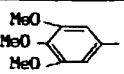
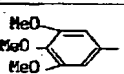
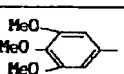

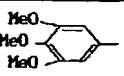
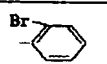
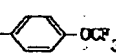
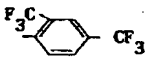


Me:メチル基、Et:エチル基、nBu:n-ブチル基、Ph:フェニル基

実施例No.	R ¹	R ⁵	R ²	R ³	R ⁴	Q	A	n	融点 (°C) (再結晶溶媒)
107	H	H		H	H	O C	単結合	0	185~187 (塩化メチレン-n-ヘキサン)
108	nBu	H		Me		O C	単結合	0	138~140 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
109	nBu	H		nBu	H	O C	単結合	0	95~97 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
110	nBu	H		nBu	Me	O C	単結合	0	96~98 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
111	nBu	H		Ph	H	O C	単結合	0	190~192 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
112	nBu	H		Ph	PhCH ₂ -	O C	単結合	0	149~151 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
113	nBu	H		Ph		O C	単結合	0	111~113 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
114	nBu	H		H	nBu	O C	単結合	0	81~83 (n-ヘキサン)
115	nBu	H		H	Ph	O C	単結合	0	139~141 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0065】

【表14】

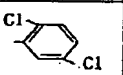
第 4 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ⁵	R ²	R ³	R ⁴	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
116	nBu	Me		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	145~147 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
117	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$			H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	102~104 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
118	$\begin{smallmatrix} \text{Me}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2- \\ \\ \text{O} \end{smallmatrix}$	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	115~117 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
119	$\text{Et}-\text{S}-\text{CH}_2-$	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	80~82 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
120	$\text{MeS}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	113~115 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
121	$\text{PhS}-$ 	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	179~181 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
122	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	98~100 (ジエチルエーテル)
123	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	73~75 (n-ヘキサン)
124	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	129~131 (n-ヘキサン)
125	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	91~93 (ジエチルエーテル n-ヘキサン)
126	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	91~93 (n-ヘキサン)

【0066】

【表15】

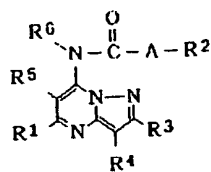
第 4 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ⁵	R ²	R ³	R ⁴	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
127	nBu	H	Ph	H	H	SO_2	単結合	0	300°C以上 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
128	nBu	H		H	H	SO_2	単結合	0	300°C以上 (酢酸エチル- n-ヘキサン)

【0067】

【表16】

第 5 表



Me: メチル基, nBu: n-ブチル基

実施例No.	R ¹	R ⁵	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	A	融点 (°C) (再結晶溶媒)
129	nBu	H		H	H	Me	単結合	93~95 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
130	nBu	H		H	H	Ph-CH ₂ -	単結合	¹ H-NMR(CDCl ₃) 0.76(3H, t, J=7.2), 0.9-1.1(2H, m), 1.3- 1.4(2H, m), 2.51(2H, t, J=7.4), 3.47(6H, s), 3.74(3H, s), 5.33(2H, brs), 5.83 (1H, s), 6.60(2H, s), 6.68(1H, d, J=2.0), 7.1-7.3(5H, m), 8.24(1H, d, J=2.0)
131	nBu	H		H	H		単結合	127~129 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
132	nBu	H		H	H		単結合	119~121 (ジエチルエーテル- n-ヘキサン)
133	Me	H		H	H		単結合	180~182 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
134	nBu	H		H	H		単結合	111~113 (ジエチルエーテル- n-ヘキサン)

【表17】

【0068】

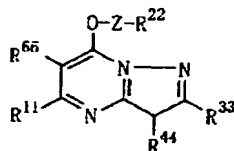
第 5 表 (続き)

実施例No.	R ¹	R ⁵	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	A	融点 (°C) (再結晶溶媒)
135	HOOC-C ₃ H ₅ -	H		H	H	H	単結合	191-193 (エタノール- n-ヘキサン)

【表18】

【0069】

第 6 表



Me : メチル基、n-Bu : n-ブチル基

実施 例No.	R ¹¹	R ²²	R ³³	R ⁴⁴	R ⁵⁵	Z	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
136	n-Bu		H	H	H	-CH ₂ -	100-103 (酢酸エチル- n-ヘキサン)

【0070】一般式(1)及び一般式(2)で表わされる各化合物は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、之等の塩も本発明アデノシン増強剤の有効成分化合物に包含される。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は常法に従うことができる。

【0071】また、一般式(1)で表わされる化合物中、R⁶ が水素原子であるものは、これを常法に従ってアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等、その他銅塩等とすることができ、之等の塩類も本発明アデノシン増強剤の有効成分化合物に包含される。

【0072】尚、一般式(1)で表わされる化合物中、Aがアルケニレン基である化合物及びR¹ が低級アルケニル基である化合物の一部は、シス、トランス異性体構造をとることができ、本発明アデノシン増強剤は之等のいずれをも有効成分とすることができる。

【0073】また、一般式(1)で表わされる化合物中の一部には、炭素原子を不斉中心とした光学異性体が存在し、本発明アデノシン増強剤は、かかる光学活性体及びラセミ体のいずれをも有効成分とすることができる。

【0074】本発明アデノシン増強剤は、一般式(1)で表わされる化合物及び一般式(2)で表わされる化合物から選ばれる少なくとも1種を有効成分として、これを、適当な無毒性製剤担体と共に用いて、一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用される。

【0075】本発明医薬製剤に利用される上記製剤担体としては、製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0076】上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0077】錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0078】丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0079】坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担

体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

【0080】カプセル剤は、常法に従い通常本発明の有効成分化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

【0081】液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを本発明薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0082】更に、本発明薬剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0083】ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0084】本発明薬剤中に含有されるべき一般式

(1) 及び一般式(2)で表わされる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通

有効成分化合物	250g
結晶セルロース(日本薬局方品)	30g
コーンスターチ(日本薬局方品)	17g
タルク(日本薬局方品)	2g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	1g

即ち、各成分を細かく粉末にし、均一混合物となるように充分混和後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を調製した。

【0090】

【調製例2】錠剤の調製

有効成分化合物として、5-n-ブチル-7-(3,

有効成分化合物	600g
乳糖(日本薬局方品)	67g
コーンスターチ(日本薬局方品)	33g
カルボキシメチルセルロースカルシウム(日本薬局方品)	25g
メチルセルロース(日本薬局方品)	12g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	3g

即ち、上記処方に従い、有効成分化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて混合物を顆粒化し、24メッシュの篩を通し、これをステアリン

常医薬製剤中に約1~70重量%程度含有されるものとするのがよい。

【0085】上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

【0086】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.5~20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1~4回に分けて投与することができる。

【0087】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明アデノシン増強剤の調製例を挙げ、次いで薬理試験例を挙げる。

【0088】

【調製例1】カプセル剤の調製

有効成分化合物として、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを用いて、1カプセル当たり250mg含有する硬質ゼラチンカプセル(1000個)を、次の処方により調製した。

【0089】

5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン	250g
硬質ゼラチンカプセル	1000個

【0091】

5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン	600g
乳糖(日本薬局方品)	67g
コーンスターチ(日本薬局方品)	33g
カルボキシメチルセルロースカルシウム(日本薬局方品)	25g
メチルセルロース(日本薬局方品)	12g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	3g

酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレスして、目的の錠剤を調製した。

【0092】

【薬理試験例1】ハートレイ(Hartley)系雄性モルモ

ット(10週齢、400~450g)を頸椎脱臼により屠殺し、回腸を取り出し、周囲の組織を剥離した。回腸を3~4cmの長さに切り分け、クレブス・ヘンゼライト液(NaCl 118mM、KCl 4.7mM、CaCl₂ 2.5mM、KH₂PO₄ 1.2mM、MgSO₄ 1.2mM、NaHCO₃ 25mM、グルコース 11mM)を10ml入れた臓器浴中に1gの圧力下で懸垂し、O₂/CO₂(95%/5%)混合ガスを連続的に通気した。

【0093】この回腸に25Vの電気刺激を0.1Hzの周期で加えながら、臓器浴中にアデノシンを10⁻⁸Mから累積的に添加して、電気刺激による拮抗様収縮が100%抑制されるアデノシン濃度を求めた(対照群)。

【0094】尚、拮抗様収縮は、アイソトニックトランスデューサー(isotonic transducer, 日本光電製、TD-111T)にて測定し、レコーダー(NIHON DENSI KAGAKU, U-228)で記録した。

【0095】一方、アデノシンを添加する30分前に、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを10⁻⁶M(本発明群1)或いは3×10⁻⁶M(本発明群2)を臓器浴中に添加しておき、電気刺激による拮抗様収縮が100%抑制されるアデノシン濃度を、上記と同様に求めた。

【0096】その結果、収縮が100%抑制されるアデノシン濃度は、本発明群1で10⁻⁶M、本発明群2で3×10⁻⁷Mとなり、対照群に比べるとそれぞれ1/3及び1/10に低下した。このことから、本発明有効成分化合物は、優れたアデノシン増強作用を示すことが明らかとなった。

【0097】

【薬理試験例2】ハートレイ(Hartley)系雄性モルモット(10週齢、400~450g)を頸椎脱臼により屠殺し、心臓を取り出し、心房を分離した。心房が自発的に収縮していることを確認した後、これをクレブス・ヘンゼライト液(NaCl 118mM、KCl 4.7mM、CaCl₂ 2.5mM、KH₂PO₄ 1.2mM、MgSO₄ 1.2mM、NaHCO₃ 25mM、グルコース 11mM)を10ml入れた臓器浴中に1gの圧力下で懸垂し、O₂/CO₂(95%/5%)混合ガスを連続的に通気した。

【0098】臓器浴中にアデノシンを3×10⁻⁷Mから累積的に添加して、心房の自発収縮が抑制され始めるアデノシン濃度を求めた(対照群)。

【0099】尚、心房の自発収縮は、アイソトニックトランスデューサー(isotonic transducer, 日本光電製、TD-111T)にて測定し、生体アンプ(日本光電、TB-611T)で増幅した後、レコーダー(NIHON DENSI KAGAKU, U-228)で記録した。

【0100】一方、アデノシンを添加する10分前に、

5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを3×10⁻⁶M(本発明群1)或いは10⁻⁵M(本発明群2)を臓器浴中に添加しておき、心房の自発収縮が抑制され始めるアデノシン濃度を、上記と同様に求めた。

【0101】その結果、収縮が100%抑制され始めるアデノシン濃度は、本発明群1で3×10⁻⁷M、本発明群2で10⁻⁷Mとなり、対照群に比べるとそれぞれ1/10及び1/30に低下した。このことから、本発明有効成分化合物は、優れたアデノシン増強作用を示すことが明らかとなった。

【0102】

【薬理試験例3】ハートレイ(Hartley)系雄性モルモット(10週齢、350~400g)を頸椎脱臼により屠殺し、回腸を取り出し、内容物及び不要組織を除去した後、縦走筋を剥離した。剥離した縦走筋を、電極を固定したカニューレに取り付け、O₂/CO₂(95%/5%)混合ガスを通気し、37℃に保温したクレブス・ヘンゼライト液(NaCl 118.3mM、KCl 4.7mM、CaCl₂ 2.5mM、KH₂PO₄ 1.2mM、MgSO₄ 1.2mM、NaHCO₃ 25.0mM、グルコース 11.1mM)を満たしたマグヌス管内に懸垂した。尚、縦走筋は直接電極に触れないようにした。

【0103】上記縦走筋に、スティミュレーター(ダイヤモンドメディカルシステム社製、DPS-06型)を用いて、周期0.1Hz、持続時間0.5m秒の矩形波の電気刺激を加え、神経刺激収縮が安定した時点で、アデノシンをクレブス・ヘンゼライト液中に0.1μMから累積的に添加して、神経刺激収縮抑制作用のIC₅₀を求めた。

【0104】上記IC₅₀値は、抑制率50%前後2点のアデノシン濃度と抑制率より計算した。尚、神経刺激収縮は、FDピックアップ(日本光電社製、TB-611T型)及び増幅器(日本光電社製、AP-601G型)を用いて測定した。

【0105】一方、アデノシンを添加する5分前に、供試化合物として、前記各表に示す化合物をジメチルスルホキシド溶液として1μMの濃度で添加しておき、上記と同様にアデノシンの神経刺激収縮抑制作用のIC₅₀を求めた。そして、この値に対する供試化合物非添加時のIC₅₀の比を計算して、増強度を算出した。

【0106】結果を下記第7表に示す。

【0107】

【表19】

供試化合物(実施例番号)	増強度
1	4.8
16	7.6
19	6.9
53	8.4
55	5.1
75	6.0
100	2.7
111	2.7
135	2.6
136	7.1

【0108】上記表より、本発明有効成分化合物は、優れたアデノシン増強作用を示すことが明らかとなった。